

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 37/64 // (A61K 37/64, 37:02)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/17821 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. August 1994 (18.08.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00259 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1994 (29.01.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 03 646.5 9. Februar 1993 (09.02.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRIEDRICH, Thomas [DE/DE]; Saalbaustrasse 22-24, D-64283 Darmstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: USE OF THROMBINE INHIBITORS FOR CONTROLLING NEURODEGENERATIVE DISEASES (54) Bezeichnung: DIE VERWENDUNG VON THROMBININHIBITOREN ZUR BEKÄMPFUNG NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN (57) Abstract <p>Thrombine inhibitors are used for treating neurodegenerative diseases.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thrombininhibitoren zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Die Verwendung von Thrombininhibitoren zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thrombininhibitoren zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

- 10 Thrombininhibitoren sind wichtige therapeutische Substanzen, die zur Prophylaxe und Behandlung von Gerinnungsstörungen wie Thrombosen oder arteriellen Reokklusionen bei Herzinfarkt und Hirnschlag (Talbot, M.D. und Butler, K.D., Drug News and Perspectives, 3, 357-363 (1990)) verwendet werden. Bei diesen Krankheiten
- 15 ist die zentrale Rolle des Thrombins schon lange bekannt (J.W. Fenton II, et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis 2, 69 - 75 (1991)).

- Die Koagulation ist ein Prozeß sich kaskadenartig aktivierender
- 20 Proteasen, an deren Ende die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin steht. Thrombin selbst setzt aus dem Fibrinogenmolekül durch Abspaltung von Peptiden das Fibrin frei. Fibrin polymerisiert zu einem unlöslichen Netzwerk und verschließt Wunden oder - im Krankheitsfall - ein lebenswichtiges Blutgefäß. Unter den zahl-
- 25 reichen Substanzen, die am Thrombin angreifen, lassen sich zwei Substanzklassen unterscheiden: hochmolekulare Stoffe wie Peptide und Proteine (MW > 1000 DA) und niedermolekulare Substanzen.

- Zu den hochmolekularen Substanzen gehören Stoffe, die in den
- 30 Patentanmeldungen WO92/01710; WO91/19734 und WO91/02750 beschrieben sind. Es handelt sich hierbei um Thrombininhibitoren, die mit einem aus dem Hirudin abgeleiteten Peptid, das die Fibrinogenbindungsstelle des Thrombins erkennt, besteht. Dieser funktionelle Molekülteil ist gekoppelt über einen peptidischen oder nicht-pep-
- 35 tidischen Linker mit einem die Proteasetasche besetzenden Molekülteil, der vom D-PHE-PRO-ARG-Typ ist.

- Noch höhere Molekulargewichte haben Antithrombine aus blutsaugenden Tieren wie Hirudin aus dem Blutegel Hirudo Medicinalis
- 40 (Markwardt, F., Hematology 7, 255-269, (1988)) oder Hirulline aus Hirudo Mallinensis (Electricwald, A. et al., Blood Coag. Fibrin. 2, 83-89, (1991)). Neben Egeln sind Zecken, Wanzen und Stechfliegen und Mücken blutsaugende Tiere.

2

Diese Verbindungen binden in die Proteasetasche des Thrombin und hemmen nur die katalytische Eigenschaft der Serinprotease Thrombin.

- 5 Verbindungen, die sich vom C-Terminus des Hirudinmoleküls ableiten sind auch wirksam.

Die Serinprotease Thrombin spielt im Hirn eine wichtige Rolle bei dem Auswachsen von Nervenzellen, um für die wachsenden Neuriten
10 den Weg zu bahnen (Gurwitz, D. und Cunningham, D.D.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 3440-3444 (1988)). Thrombin trennt Gehirnzellen, so daß andere Gehirnzellen Verbindungen aufnehmen können. Wird die proteolytische Aktivität des Thrombin aber nicht mehr kontrolliert, so werden viele Zell-Zell-Verbindungen unterbrochen
15 und es kommt zu neurodegenerativen Erscheinungen.

Darüber hinaus bindet Thrombin an den Thrombinrezeptor und aktiviert ihn durch das Schneiden in der Aminosäuresequenz
NATLDPR¹ SFLLRNPN zwischen Arginin und Serin. Durch Aktivierung
20 des Thrombinrezeptors werden intrazelluläre Signalprozesse angestoßen und verursachen so einen destruktiven Effekt an der zellulären Architektur (Hana S. et al., Neuron 8, 363-375 (1992)).

Bei diesen Prozessen spielt auch Kalzium eine wichtige Rolle. In
25 der Patentanmeldung WO 92/11850 wird die Verwendung von Calpain-Inhibitoren zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen beschrieben. Die beschriebenen Inhibitoren gehören zum Isokumarin-Typ. Sie hemmen neben Calpain auch viele andere Proteasen und sind daher sehr unspezifisch.

30

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Thrombininhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen.

35 Für die Erfindung geeignete Thrombininhibitoren sind hochmolekulare Inhibitoren wie Hirudine, Hirulline und deren Muteine, C-Terminale Hirudinfragmente oder Abwandlungen, Protease Nexin I und Thrombininhibitoren, die aus einem C-Terminalen Peptid des Hirudin oder seiner Abwandlung davon in Verbindung mit einem die
40 Proteasetasche bindenden D-PHE-PRO-ARG bestehen. Die beiden funktionellen Molekülteile werden dabei durch peptidische oder nicht-peptidische Spacer verbunden (WO 92/01710; WO 91/10734; WO91/02750). Darüber hinaus sind auch Thrombininhibitoren aus blutsaugenden Tieren wie Zecken, Wanzen und anderen Blutegeln
45 geeignet.

3

Diese hochmolekularen Inhibitoren durchdringen die Blut-Hirnschranke in der Regel nicht.

Die Blut-Hirnschranke kann jedoch durch osmotische Schocks
5 permeabel gemacht werden oder die beschriebenen Substanzen werden
direkt in z. B. die Rückenmarksflüssigkeit eingebracht, von wo
sie den Wirkort erreichen.

Weitere geeignete Thrombininhibitoren sind niedermolekulare
10 Verbindungen mit einem Molekulargewicht unter 1000DA.

Als niedermolekulare Thrombininhibitoren sind beispielsweise
folgende Substanzklassen bekannt: substituierte Guanidinoalkyl-
derivate, Amidinophenylderivate, Guanidinophenylderivate, Lysin-
15 derivate, Boronsäure- und Phosphonsäurederivate von Arginin und
Lysin.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die
Thrombininhibitoren und einen Nerve-Growth-Factor enthalten. Sol-
20 che Arzneimittel eignen sich ebenfalls zur Bekämpfung von neuro-
degenerativen Erkrankungen.

Unter Nerve-Growth-Factor versteht man ein Protein, das für die
Entwicklung und Aufrechterhaltung des sympathischen Nervensystems
25 und sensorischer Nerven und andere Hirnfunktionen wichtig ist
(Borsani, G. et al., Nucleic Acids Res., 18, 4020 (1990)). Es
stimuliert Teilung und Differenzierung dieser Zellen.

Unter neurodegenerativen Erkrankungen sind Krankheiten zu verste-
30 hen, bei denen die neuronale Organisation des Gehirns durch
Krankheiten und Verletzungen direkt oder indirekt lokal oder über
weite Gehirnbereiche verteilt, zerstört wird.

Hierzu sind Neurodegeneration infolge von Hyper-Erregung (Excito
35 toxicity), HIV-induzierte Neuropathie, Ischämie, Subarachnoide
Blutung, Schlaganfall, Gehirnverletzungen, Herzinfarkt-Folgeer-
scheinungen im Hirn, Demenz durch vielfachen Hirnschlag, die
Alzheimersche Erkrankung, Huntingtons's Erkrankung und die Par-
kinson'sche Erkrankung zu rechnen.

40

Die Thrombininhibitoren können in üblicher Weise oral oder paren-
teral, subkutan, intravenös, intramuskulär, transdermal, intra-
sternal, intrathekal auch als Infusion und direkt in das Hirn oder
als Spray verabreicht werden.

45

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 100 µg und 10 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 10 µg und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. in üblichen galenischen Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Dragees oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

Beispiel 1

20

In vivo Versuche zur Wirkung von Thrombininhibitoren auf die Gedächtnisleistung und die Regeneration des Gehirns nach Läsion.

Die Versuche wurden wie von Casamenti F. et al. (Neuroscience Letters 103, 87-91 (1989); Neuroscience 24, 209-215 (1988)) beschrieben, durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurden Ratten operiert (einseitige Läsion) oder schein-operiert und durch eine in den lateralen Ventrikel implantierte Kanüle mit Thrombininhibitoren verschiedenster Konzentration behandelt. Zwanzig Tage nach der Läsion begann das Training in einem "two-compartment step through passive avoidance" Apparat. Dabei waren die Ratten in verschiedene Gruppen eingeteilt. Unbehandelte Ratten erhielten Kontrolllösungen verabreicht, bei denen der Thrombininhibitor durch Serumalbumin ersetzt war. Als Thrombininhibitor wurden Hirudin und Protease Nexin-1 eingesetzt. Die Mengen betrugen zwischen 1 µg/kg bis 100µg/kg Körpergewicht. Beobachtet wird die Latenzzeit des Verweilens in einer beleuchteten Kammer nach Elektroschock in einer benachbarten dunklen Kammer.

Nach der Trainingsphase wurden die Ratten betäubt und das Hirn in situ fixiert. Von so gewonnenen und nachfixierten Gehirnen wurden Schnitte angefertigt und kortikale Cholin-Acetyltransferase positive Neurone mit einem Avidin-Biotin-Antikörpersystem nachgewie-

sen. Die Auswertung der angefärbten Neuronen erfolgte wie bei Casamenti et al. beschrieben (Zeiss-Kontron IBASII).

Schein-operierte Ratten dienten als Normwert. Operierte aber ohne
5 Thrombininhibitor behandelte Ratten zeigten eine 30 bis 40 %ige
Abnahme cortikaler Cholin-Acetyltransferase positiver Neurone.
Konzentrationsabhängig ist dieser Effekt geringer bei der Gabe
von Thrombininhibitoren. So beträgt die Abnahme bei allen einge-
setzten Inhibitoren (Hirudin, Nexin-1) nur 10-20 % und ist stati-
10 stisch signifikant. Bei 100 µg/kg befindet man sich schon deutlich
im Plateau-Bereich.

Beispiel 2

15 In vivo Versuche zur Wirkung von Thrombininhibitoren auf die Ge-
dächtnisleistung und die Regeneration des Gehirns durch Alterung.

Die Versuche wurden wie bei Fischer et al. (Nature 329, 65-68
(1987)) beschrieben, durchgeführt.

20

Alte (23-25 Monate), im Verhalten beeinträchtigte oder nicht
beeinträchtigte weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden im Wasser-
tank nach Morris (Morris R.G.M., Neurosci. Meth. 11, 47-60
(1984)) getestet. Die beeinträchtigten Ratten wurden zufällig in

25 Kontroll-(1) und Experimentalgruppen (2) aufgeteilt und operiert.
Eine mit Kanüle versorgte osmotische Pumpe (Alzet Modell 2002)
wurde in den lateralen Ventrikel implantiert. Mit der Hälfte der
Kontrollratten wurde gleich verfahren.

30 Eine Experimentalgruppe erhielt den Thrombininhibitor (Hirudin,
und Nexin-1) zwischen 10-1000 µg/Woche.

Eine zweite Experimentalgruppe erhielt den Thrombininhibitor
(Hirudin, Nexin-1) in einer Konzentration von 10-1000µg/Woche

35 zusammen mit 1-10 µg Nerve-Growth-Factor.

Kontrollratten erhalten unter Weglassung des Thrombininhibitors
(z. B. Hirudin) die gleiche Füllung (eine künstliche Cerebrospi-
nalflüssigkeit mit Serumalbumin der Ratte) der Pumpe mit einer

40 einmaligen Ergänzung nach 2 Wochen.

Die Ratten wurden jeweils nach 1 bis 2 (Test 1) und 3 bis 4 Wo-
chen (Test 2) erneut im Wassertank getestet. Im ersten Test zeig-
ten die mit Thrombininhibitor behandelten, beeinträchtigten Ratten
45 noch keine signifikante Verbesserung ihres Verhaltens und ihrer
Leistungen im Vergleich zu den Kontrollratten.

6

Nach der zweiten Testung war die Leistung im Wassertank deutlich besser als die der Kontrollratten und vergleichbar der Leistung der nicht beeinträchtigten Ratten. Die Verbesserung der Leistungen ist auf ein besseres Bewahren der Erinnerungen aus dem ersten 5 Test zurückzuführen.

Die zweite Experimentalgruppe, die die Kombination aus Thrombininhibitor und Nerve-Growth-Factor erhalten hatte, zeigte deutlich verbesserte Leistungen.

10

Folgendes Ergebnis wurde erhalten:

	Test 1	Test 2
15 Kontrolle	0	0
Hirudin	0	++
Nexin-1	0	++
Hirudin + NGF	0	+++
20 Nexin-1 + NGF	0	+++

0 : keine Verbesserung der Leistung

++/+++ : verbesserte / stark verbesserte Leistung

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verwendung von Thrombininhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen.
2. Arzneimittel, enthaltend Thrombininhibitoren und einen nerve-growth-factor.

10

15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/00259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K37/64 //(A61K37/64,37:02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE vol. 12 , 1990 , BASEL, SWITZERLAND pages 73 - 80 FARMER ET AL 'GLIA-DERIVED NEXIN POTENTIATES NEURITE EXTENSION IN HIPPOCAMPAL PYRAMIDAL CELLS IN VITRO' see page 73, abstract see page 79, paragraph 2 ---	1,2
X	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES vol. 85 , 1988 , WASHINGTON D.C., USA pages 3440 - 3444 GURWITZ ET AL 'THROMBIN MODULATES AND REVERSES NEUROBLASTOMA NEURITE OUTGROWTH' cited in the application see page 3440, abstract see page 3444, paragraph 2-paragraph 3 ---	1
Y	---	2

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'B' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 1994

Date of mailing of the international search report

15-06-1994

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sitch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/00259

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOCHEMISTRY vol. 29 , 1990 , WASHINGTON D.C.,USA pages 2417 - 2421 NICK ET AL 'FUNCTIONAL SITES OF GLIA-DERIVED NEXIN (GDN): IMPORTANCE OF THE SITE REACTING WITH THE PROTEASE'	1
Y	see page 2417, abstract ----	2
X	WO,A,91 02750 (BIOGEN,INC.) 7 March 1991 cited in the application	1
Y	see page 5, line 20 - page 8, line 15 ----	2
Y	WO,A,91 04014 (SYNERGEN,INC.) 4 April 1991 see page 1, paragraph 3 see page 5, paragraph 4 -paragraph 5; claims 1,3 -----	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 94/00259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9102750	07-03-91	US-A- 5196404	23-03-93
		AU-A- 6284190	03-04-91
		CA-A- 2065150	19-02-91
		EP-A- 0489070	10-06-92
		JP-T- 4507253	17-12-92
		US-A- 5240913	31-08-93

WO-A-9104014	04-04-91	AU-A- 6501390	18-04-91
		CA-A- 2025907	22-03-91

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K37/64 //(A61K37/64,37:02)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE Bd. 12, 1990, BASEL, SWITZERLAND Seiten 73 - 80 FARMER ET AL 'GLIA-DERIVED NEXIN POTENTIATES NEURITE EXTENSION IN HIPPOCAMPAL PYRAMIDAL CELLS IN VITRO' siehe Seite 73, Zusammenfassung siehe Seite 79, Absatz 2 ----	1,2
X	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES Bd. 85, 1988, WASHINGTON D.C., USA Seiten 3440 - 3444 GURWITZ ET AL 'THROMBIN MODULATES AND REVERSES NEUROBLASTOMA NEURITE OUTGROWTH' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3440, Zusammenfassung siehe Seite 3444, Absatz 2 - Absatz 3 ----	1
Y	----	2

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Mai 1994

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

15-06-1994

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sitch, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOCHEMISTRY Bd. 29 , 1990 , WASHINGTON D.C.,USA Seiten 2417 - 2421 NICK ET AL 'FUNCTIONAL SITES OF GLIA-DERIVED NEXIN (GDN): IMPORTANCE OF THE SITE REACTING WITH THE PROTEASE'	1
Y	siehe Seite 2417, Zusammenfassung ---	2
X	WO,A,91 02750 (BIOGEN,INC.) 7. März 1991 in der Anmeldung erwähnt	1
Y	siehe Seite 5, Zeile 20 - Seite 8, Zeile 15 ---	2
Y	WO,A,91 04014 (SYNERGEN,INC.) 4. April 1991 siehe Seite 1, Absatz 3 siehe Seite 5, Absatz 4 -Absatz 5; Ansprüche 1,3 -----	2

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00259

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9102750	07-03-91	US-A- 5196404	23-03-93
		AU-A- 6284190	03-04-91
		CA-A- 2065150	19-02-91
		EP-A- 0489070	10-06-92
		JP-T- 4507253	17-12-92
		US-A- 5240913	31-08-93

WO-A-9104014	04-04-91	AU-A- 6501390	18-04-91
		CA-A- 2025907	22-03-91
